

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084922 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 275/54,
C07D 295/12, A61K 31/17, A61P 7/12

VON ROEDERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE). ENHSEN, Alfons; Birkenweg 4, 64572 Büttelborn (DE). RIEKE-ZAPP, Joerg; Arndtstrasse 50, 60325 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03251

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. März 2003 (28.03.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 15 907 11. April 2002 (11.04.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

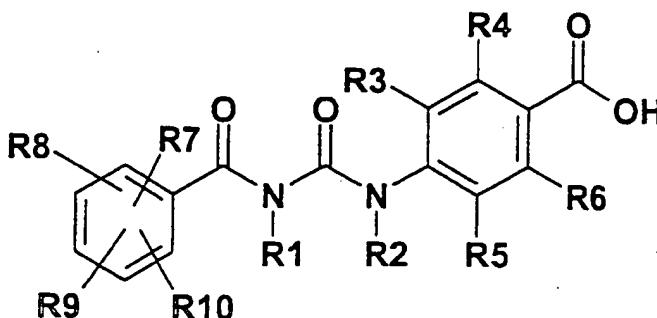
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACYL-4-CARBOXYPHENYLUREA DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ACYL-4-CARBOXY-PHENYL-HARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to acyl-4-carboxyphenylurea derivatives, the physiologically-acceptable salts, physiologically-functional derivatives thereof and compounds of formula (I), where the groups have the given meanings, the physiologically acceptable salts and method for production thereof. Said compounds are suitable, for example, as anti-diabetics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Acyl-4-carboxyphenyl-Harnstoffderivate sowie deren physiologisch

WO 03/084922 A1

verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

Beschreibung

Acyl-4-carboxyphenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

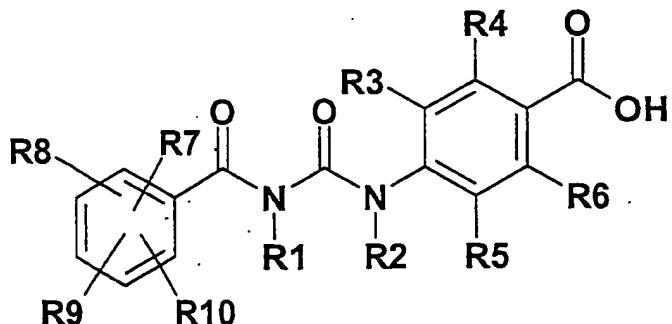
5

Die Erfindung betrifft Acyl-4-carboxyphenyl-harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

In EP 0 193 249 (Duphar) werden Acyl-carboxyphenyl-harnstoffderivate mit 10 Antitumoraktivität beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Insbesonders lag die Aufgabe darin, dass neue Verbindungen mit einer deutlich verbesserten 15 Wirkung gegenüber den aus EP 0 193 249 bekannten Verbindungen zur Verfügung gestellt werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20.

worin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-

25 C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-

C_6)-Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O- (C_1-C_4) -Alkyl, NH₂, NH (C_1-C_4) -Alkyl, N[(C_1-C_6) -Alkyl]₂ substituiert sein kann, O- (C_1-C_6) -Alkyl, CO- (C_1-C_6) -Alkyl, COO- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen-COOH oder (C_1-C_6) -Alkylen-COO- (C_1-C_6) -alkyl;

10 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

15 R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

20 R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

25 R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

15 R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

20 5 R12, R13 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phényl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25 10 oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

30 15 R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phényl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

35 20 R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phényl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

40 25 oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R7, R8, R9 und R10 ungleich Wasserstoff ist,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

10 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;

15 R1, R2 H;

20 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, , unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11 oder COOR11 substituiert sein können;

25 R4 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

30 R5 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

30 R6 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

30 R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;

R12, R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden
sind einen 3-7gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2
weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und
5 wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-
C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

10 R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl,
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,
COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere
Reste folgende Bedeutung haben:

20 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R5 H;

25 R3 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein
oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R4 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein
oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

30 R6 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein
oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

15 R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

20 R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

25 oder die beiden Reste R12 und R13 bilden mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Weiter ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

15 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

20 R1, R2, R4, R5, R6 H;

25 R3 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

30 R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

35 R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

40 oder die beiden Reste R12 und R13 bilden mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

45 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R3 ungleich H ist.

Besonders bevorzugt ist R3 gleich $-\text{OCF}_3$.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin zumindest einer der Reste R7, R8, R9 und R10 ungleich Wasserstoff ist.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin zumindest einer der Reste R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung F oder Cl hat.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin zumindestens zwei der Reste R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung F oder Cl haben.

10

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Reste R7, R8, R9 und R10 die Bedeutungen 2-Cl, 4-F, 5-F, H besitzen.

15 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel $-\text{O}-\text{R}11$, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

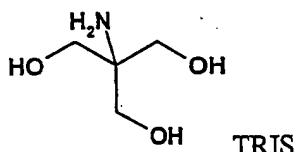
Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, 20 racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 25 R12, R13, R14, R15, R16 und R17 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche 30 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-,

Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

Besonders bevorzugt sind die Trometamolsalze (im folgenden auch TRIS, Tris-hydroxymethyl-methylamin genannt) der Verbindungen der Formel I. Sie zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit, als die entsprechenden freien Säuren.



Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

5

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

10 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von

15 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die
20 geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare
25 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der
30 Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides

sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen 5 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

10 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten 15 Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure, 20 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung 25 gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren 30 zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger

hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der 5 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten 10 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß 20 Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die 25 Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem 30 man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von 5 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und 10 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, 30 DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757,
verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder
10 US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,
Colestevolam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.
HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 5 Kombination mit einem Squalen-Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 10 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 5 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-15 methyl]-cyclohexylmethyl}- amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-20 Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1- on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-25 ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 30 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-

Benzylxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin 5 agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

15

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

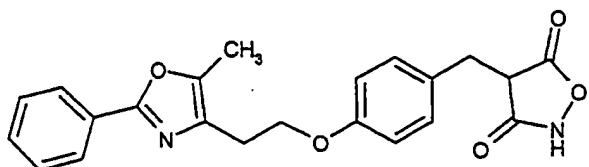
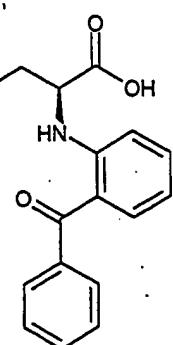
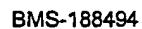
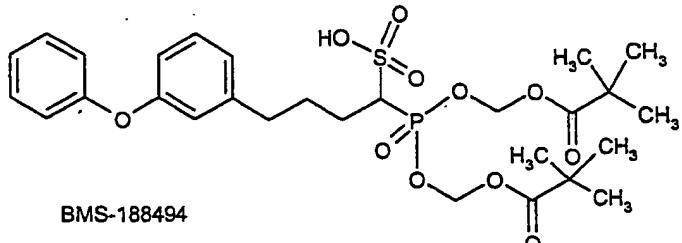
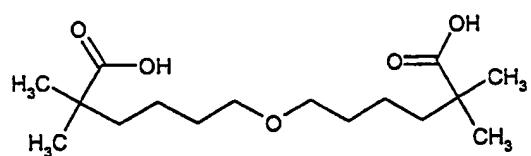
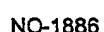
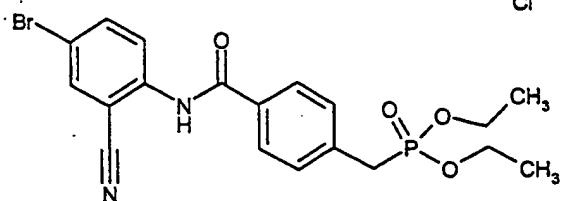
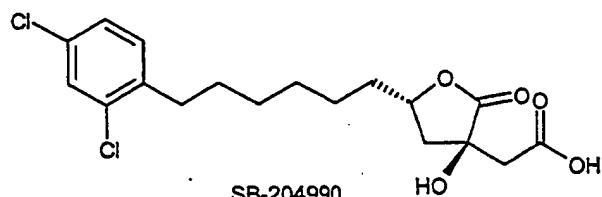
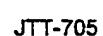
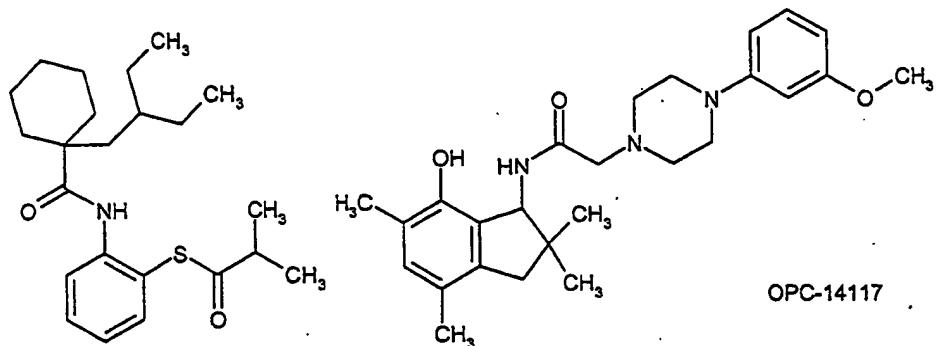
20 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

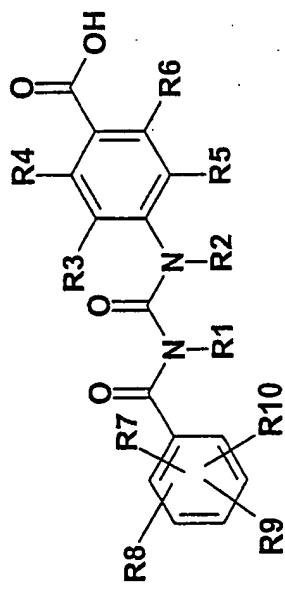
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 25 Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination 30 mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als 5 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabelle 1: Beispiele der Formel I

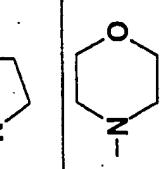


Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
1	2-Cl, H, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	240*
2	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	TRIS	ok	
4	2-Cl, H, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
5	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
6	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
7	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
8	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
9	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
10	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
11	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
12	2-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	

Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
13	3-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
14	3-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
15	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
16	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
17	4-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
18	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
19	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
20	2-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
21	3-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
22	3-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
23	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
24	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
25	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
26	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
27	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
28	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
29	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
30	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
31	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
32	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	

Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
33	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	ok	
34	2-F, H, H, H	H	H	H	H	H	H	-	ok	
35	2-Cl, H, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
36	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
37	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
38	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
39	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
40	2-Cl, 5-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	251
41	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	268
42	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	TRIS	ok	
43	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
44	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
45	2-F, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
46	2-CH ₃ , 6-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
47	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	262
48	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	236
49	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	ok	176
50	2-Cl, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	261
51	2-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	273
52	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	NH ₂	-	ok	222

Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
53	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CH ₃	H	H	-	ok		
54	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CH ₃	H	H	-	ok		
55	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	CF ₃	H	H	-	ok		
56	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	256
57	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	250
58	2-Br, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	286
59	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	253*
60	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	F	H	H	H	-	ok	
61	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	F	H	H	H	-	ok	
62	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
63	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
64	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
65	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	
66	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	-	ok	
67	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NO ₂	-	ok	
68	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	-	ok	
69	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	>300
70	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	269,5
71	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	285

Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
72	2-Cl, 4-F, H, H									258
73	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	-N()O	H	H	H	-	ok	274
74	2-Cl, 4-Cl, 6-Cl, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
75	2-Br, 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
76	2-Br, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
77	2-Br, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
78	2-F, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
79	4-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
80	2-Cl, 4-Cl, 6-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
81	2-CF ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
82	2-CF ₃ , 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
83	2-Cl, 3-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
84	2-Cl, 6-F, 5-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
85	2-Cl, 6-F, 3-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
86	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	247
87	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	289
88	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	275,5

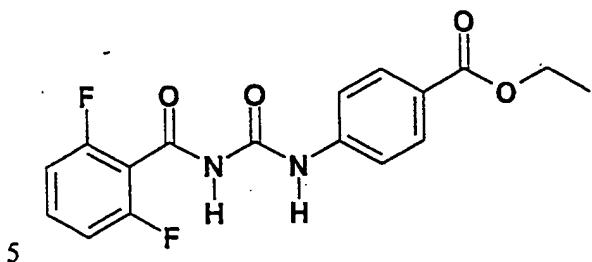
Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
89	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	-N C5H9O	H	H	H	-	ok	209,5
90	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	-N C4H9O	H	H	H	-	ok	303
91	2-CH ₃ , 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
92	2-Cl, 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
93	2-Br, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
94	2-CH ₃ , 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
95	2-CH ₃ , 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
96	2-F, 4-F, 5-F	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
97	2-CH ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
98	2-CH ₃ , 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
99	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	300
100	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	-	ok	
101	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	261

* Zersetzung

** Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde.

Als Vergleichsbeispiel A wurde das Beispiel 5 aus EP 0 193 249 synthetisiert.

Vergleichsbeispiel A hat die Struktur:



Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder 10 in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropatie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, 15 Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

20 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der 25 Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates,

Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die 5 Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 10 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL 15 Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat 20 mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm, D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur 25 Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM	Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
1	71	52	96
2	85	53	93
3	93	54	91
4	56	55	100
5	80	56	96
6	89	57	99
7	93	58	91
8	96	59	92
9	100	60	41
10	95	61	85
11	95	62	59
12	82	63	92
13	74	64	40
14	70	65	56
15	90	66	97
16	89	67	92
17	75	68	54
18	64	69	99
19	94	70	100
20	85	71	95
21	81	72	99
22	79	73	85
23	59	74	47
24	87	75	84
25	82	76	98
26	81	77	96
27	90	78	69

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
28	91
29	72
30	95
31	98
32	98
33	100
34	59
35	94
36	96
37	91
38	103
39	98
40	92
41	101
42	99
43	100
44	101
45	96
46	92
47	98
48	99
49	103
50	108
51	96

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
79	58
80	65
81	49
82	40
83	34
84	98
85	98
86	99
87	102
88	99
89	102
90	95
91	94
92	95
93	96
94	88
95	96
96	90
97	97
98	95
99	95
100	95
101	100

Vergleichsbeispiel A zeigt 3% Inhibition bei 10 µM.

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der 5 Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels

gut geeignet sind. Insbesondere weisen die Verbindungen der Formel I eine 14-bis 36-fach erhöhte Wirkung gegenüber dem Vergleichsbeispiel A auf.

Nachfolgend wird die Herstellung eines Beispiels detailliert beschrieben, die übrigen

5 Verbindungen der Formel I wurden analog, ggf. unter Verwendung üblicher Schutzgruppentechniken, erhalten:

Experimenteller Teil:

10

Beispiel 1:

a) 2-Chlorbenzoylisocyanat

15 1,03 g (6,6 mmol) 2-Chlorbenzamid wurde in 3 ml Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 1,17 g (9,2 mmol) Oxalylchlorid wurde 17 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b umgesetzt.

20 b) 3-[3-(2,4-Dichloro-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-benzoësäure

2-Chlorbenzoylisocyanat (Stufe a) wurde in 8 ml Acetonitril aufgenommen und mit einer Suspension von 1,1 g (6 mmol) 4-Amino-3-nitro-benzoësäure in 24 ml Acetonitril versetzt. Es wurde 3,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen wurde der 25 Niederschlag abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1,68 g (77%) des gewünschten Produktes.
Smp.: 240°C (Zersetzung)

Beispiel 2:

30

a) 4-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3-trifluoromethoxy-benzoësäure

Die Herstellung der Verbindung erfolgte in einer Eintopfreaktion.

30,0 g (155,8 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoësäure wurden in einem 1l Rundkolben mit gasdichtem mechanischen Rührer und Destillationsaufsatz unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von 300 ml Toluol wurden 29,01 ml

5 Thionylchlorid unter Röhren zugegeben und der Ansatz auf 60°C erhitzt. Bei 60°C wurde die Reaktionsmischung 1,5 h nachgerührt und dann mit 0,1 ml Pyridin versetzt. Nach weiteren 1,5 h bei 60°C wurden aus dem Ansatz bei Normaldruck 90 ml Flüssigkeit abdestilliert (maximale Badtemperatur 125°C). Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 20°C abgekühlt und bei 20-35°C (Kühlung mit Eisbad) Ammoniak-

10 Gas bis zur Sättigung der Lösung eingeleitet. Daraufhin wurden bei 20°C 160 ml THF sowie 120 ml entionisiertes Wasser zum Ansatz gegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit 5%iger, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann durch abdestillieren von 250 ml Flüssigkeit im Vakuum bei 50°C azeotrop getrocknet. Zu der 15 auf 20°C abgekühlten Reaktionssuspension wurden 17 ml Oxalylchlorid gegeben. Der Ansatz wurde bei 20°C 2h nachgerührt und anschließend 4h bei 50°C gerührt. Aus dem Ansatz wurden im Vakuum bei 50°C 200 ml Flüssigkeit abdestilliert dann mit 200 ml Toluol versetzt und nochmals im Vakuum bei 50°C 200 ml Flüssigkeit abdestilliert. Der Ansatz wurde auf 20°C abgekühlt und mit einer Lösung von 26,49 g (119,8 mmol) 4-Amino-3-(trifluormethoxy)benzoësäure in 75ml THF versetzt. Das Produkt wurde durch Filtration über eine Glasfiltermutsche abgetrennt und im Vakuum bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es wurden 52,6g des gewünschten Produktes erhalten.

Smp.: 236°C

25

b) 4-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3-trifluoromethoxy-benzoësäure TRIS-Salz

Eine Mischung aus 10,0g (22,79 mmol) 4-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3-trifluoromethoxy-benzoësäure und 3,0 g α,α,α -Tris-(hydroxymethyl)-methylamin

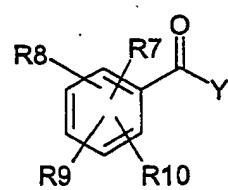
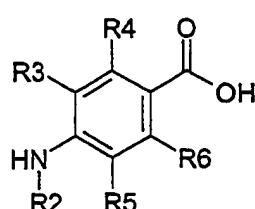
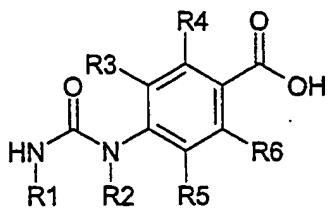
30 wurden in 400 ml 2-Propanol zum Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung entstand. Die Lösung wurde heiß filtriert und auf 310 ml Volumen eingeeengt. Beim Abkühlen auf

20°C kristallisierte das Produkt aus der Lösung aus. Es wurden 10,4g des gewünschten Produktes erhalten.

Smp.: 176°C

5

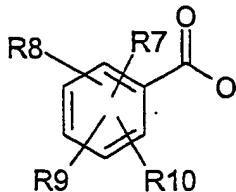
Die Verbindungen der Formel 1 können hergestellt werden, dadurch dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,



worin R1 bis R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden. Die resultierenden freien Säuren der Formel 1 können dann mit den entsprechenden Basen zu den entsprechenden physiologisch verträglichen Salzen der

15 Verbindungen der Formel 1 umgesetzt werden.

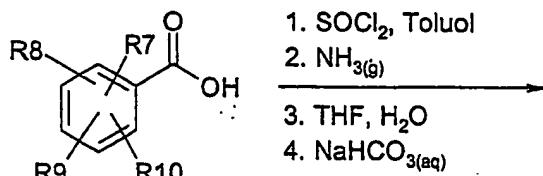
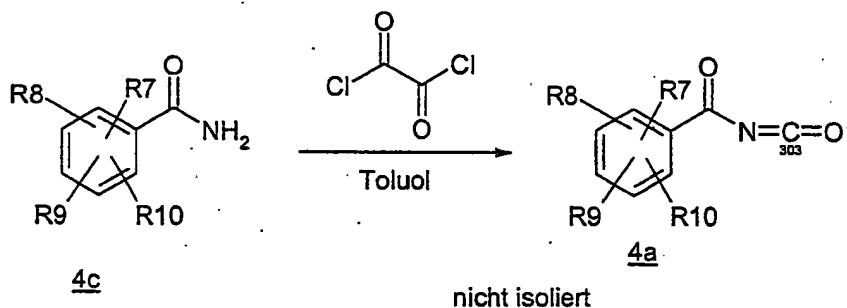
Zur Erläuterung: Falls Formel 4 ein Säurechlorid darstellt, ist Y gleich Cl, falls 4 ein Isocyanat darstellt ist Y gleich N=C=O und falls 4 ein Anhydrid darstellt ist Y gleich



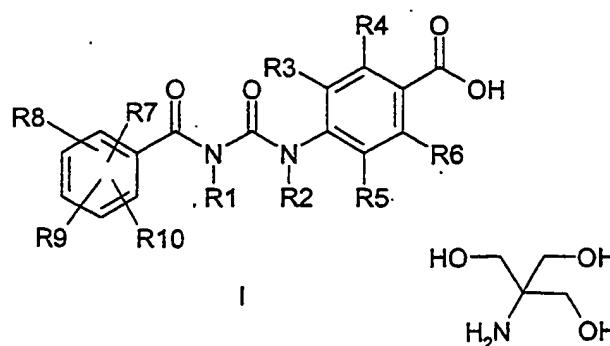
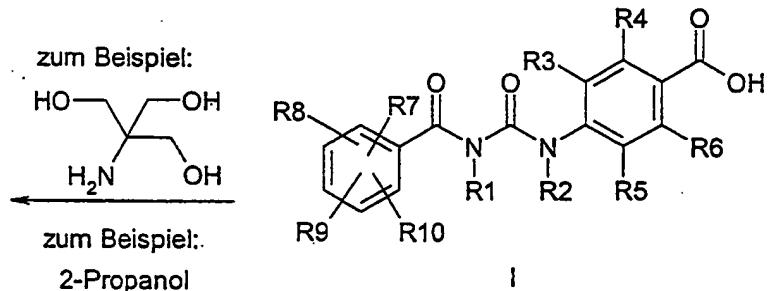
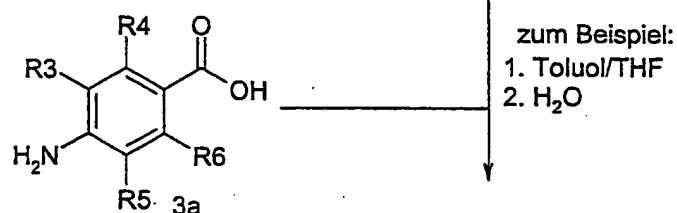
20

Bevorzugt ist der das Herstellungsverfahren der Verbindungen der Formel 1 über das Aroyl-isocyanat 4a, wie in folgendem Schema dargestellt:

zum Beispiel:

4b

nicht isoliert



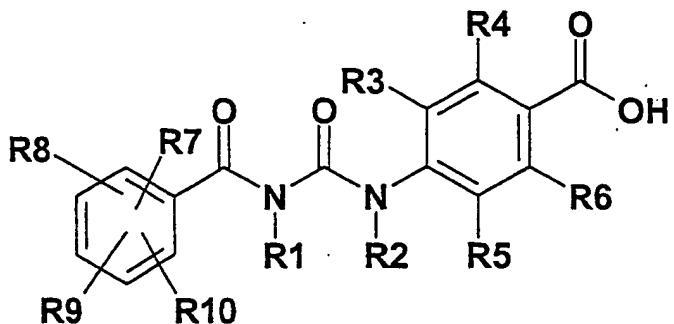
Die Herstellung von I kann generell in einem Eintopfverfahren geschehen, was die großtechnische Herstellung stark vereinfacht. 4b wird dazu in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. Toluol, mittels eines geeigneten Reagenzes, wie z.B. Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, in das Säurechlorid überführt. Hierbei wird je nach 5 Bedarf zur Vervollständigung der Reaktion ein geeigneter Katalysator, wie z.B. Pyridin, NMP oder DMF, zugesetzt. Nach Entfernen des nicht abreagierten Reagenzes (wie z.B. Thionylchlorid) wird das Säurechlorid durch geeignete Reagenzien, wie z.B. das Einleiten von Ammoniak-Gas in die Reaktionslösung, oder die Zugabe einer Lösung von Ammoniak in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. THF, in das Säureamid 4b 10 überführt. Die Reaktionsmischung wird mit soviel Wasser und einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. THF, so versetzt, daß jeglicher Feststoff in Lösung geht. Nach der Phasentrennung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die organische Phase anschließend getrocknet. Durch Zugabe von Oxalylchlorid und anschließendes Erhitzen wird das Säureamid 4b in das Aroyl-isocyanat 4a überführt. 15 Nach Entfernen des nicht abreagierten Oxalylchlorids wird das Anilin 3a in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. THF, gelöst und zur Lösung des Aroyl-isocyanates 4a zugegeben, wobei das Reaktionsprodukt aus der Lösung ausfällt. Die Verbindung der Formel I wird durch Filtration abgetrennt. Das TRIS-Salz der Verbindung der Formel I kristallisiert nach Lösen der Verbindung der Formel I mit TRIS in einem geeigneten 20 Lösemittel, wie z.B. 2-Propanol, in der Siedehitze beim anschließenden Abkühlen der Lösung aus.

Patentansprüche:

DEAV 2002/0021

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

20 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkiny ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkiny ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkiny ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkiny, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkiny ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

R12, R13 unabhangig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkiny, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann; oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl,
5 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,
COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl,
10 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,
COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden
sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2
15 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und
wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-
C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R7, R8, R9 und R10 ungleich
20 Wasserstoff ist,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
darin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-
Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F
30 substituiert sein kann;

R1, R2 H;

R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, 5 Cycloalkyl und Alkinyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11 oder COOR11 substituiert sein können;

R4 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann; 10

R5 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann; 15

R6 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann; 20 R12, R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl; oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann; 25

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, 30 COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch
5 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R5 H;

10

R3 H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl
ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

15

R4 H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl
ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R6 H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl
ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

20 R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein
kann,

R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

25 oder die beiden Reste R12 und R13 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie
gebunden sind einen 5-6gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring
bilden, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R4, R5, R6 H;

5

R3 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

10 R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

15 R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
oder die beiden Reste R12 und R13 bilden mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring,
der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
20 4, dadurch kennzeichnet, dass es sich jeweils um das Trometamolsalz handelt.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.

25 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
30 mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und ein oder mehrere Statine.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

10

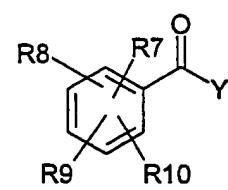
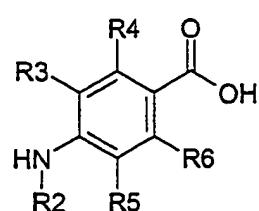
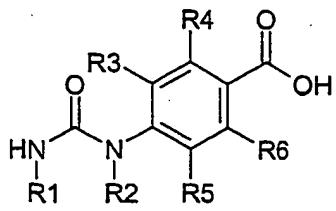
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

15 13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

20

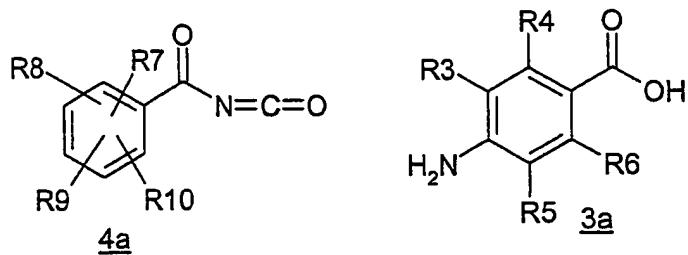
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1, dadurch gekennzeichnet dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,

25



worin R1 bis R10 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben umgesetzt werden.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 14, 5 dadurch gekennzeichnet dass Aroyl-isocyanat der Formel 4a mit Säure der Formel 3a,



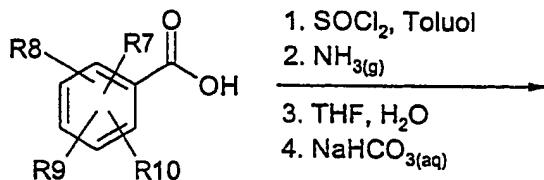
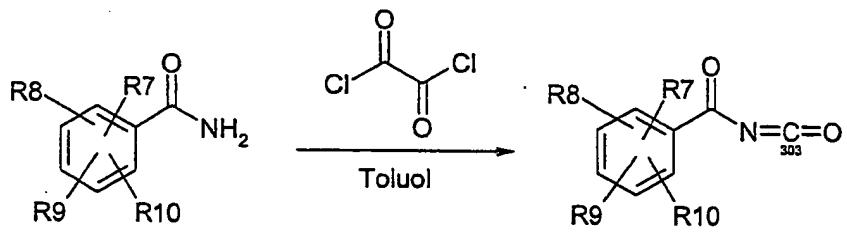
10 worin R1 bis R10 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben umgesetzt werden.

16. Verfahren zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass die freien Säuren der Verbindungen der Formel I mit einer entsprechenden Base umgesetzt werden.

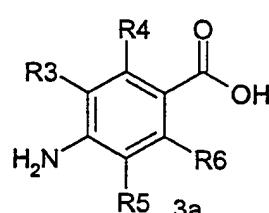
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Base α,α,α -Tris(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamol) ist.

20 18. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass nach folgendem Reaktionsschema, worin R1 bis R10 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

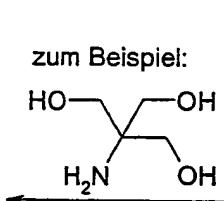
zum Beispiel:

4b4c

nicht isoliert

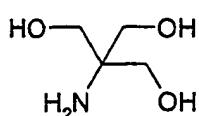
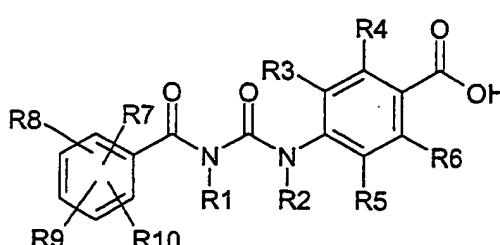
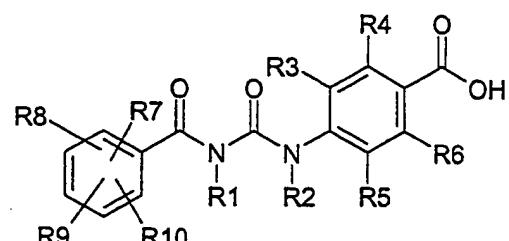


zum Beispiel:
1. Toluol/THF
2. H_2O



zum Beispiel:

2-Propanol



in einem ersten Schritt die Verbindung 4b, in einem dazu geeigneten Lösemittel, mittels eines geeigneten Reagenzes, in das Säurechlorid überführt wird und

5 in einem zweiten Schritt das so erhaltene Säurechlorid in einem dazu geeigneten Lösemittel, mittels eines geeigneten Reagenzes in das Säureamid 4b überführt wird und

in einem dritten Schritt das Säureamid 4b durch Umsetzen mit Oxalychlorid in das 10 Aroyl-isocyanat 4a überführt wird und

in einem vierten Schritt das Aroyl-isocyanat 4a mit dem Anilin 3a in einem geeigneten Lösemittel zur freien Säure der Verbindung der Formel I umsetzt wird und

15 in einem fünften Schritt die freie Säure der Verbindung der Formel I mit einer Base zu einem physiologisch verträglichen Salz der Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C275/54 C07D295/12 A61K31/17 A61P7/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2002 096864 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 5 December 2002 (2002-12-05) page 55; example 94A —	1-4
X	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) page 1, line 17 —page 3, line 5; table 1 —	1-14
A	EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3 September 1986 (1986-09-03) cited in the application page 11; example 5; table A —	1-14
P, A	WO 02 081463 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD ;TELIK INC (US)) 17 October 2002 (2002-10-17) page 8 —page 10 —	1-18
		—/—

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
24 July 2003	31/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03251

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 136 745 A (DUPHAR INT RES) 10 April 1985 (1985-04-10) the whole document	1-18
A	EP 0 298 314 A (BASF AG) 11 January 1989 (1989-01-11) abstract	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP 03/03251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2002096864	A		NONE	
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1 AU 6231801 A BR 0111457 A CA 2411082 A1 CZ 20024003 A3 WO 0194300 A1 EP 1294682 A1 NO 20025879 A US 2002151586 A1	10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 12-03-2003 13-12-2001 26-03-2003 29-01-2003 17-10-2002
EP 0193249	A	03-09-1986	AU 601145 B2 AU 5410886 A DK 88186 A EP 0193249 A2 ES 8801896 A1 GR 860542 A1 IE 860511 L JP 61218569 A PH 23163 A ZA 8601446 A	06-09-1990 04-09-1986 02-09-1986 03-09-1986 16-05-1988 25-06-1986 01-09-1986 29-09-1986 19-05-1989 29-10-1986
WO 02081463	A	17-10-2002	WO 02081463 A1 US 2003092728 A1	17-10-2002 15-05-2003
EP 0136745	A	10-04-1985	AT 43788 T AU 572549 B2 AU 3250484 A CA 1252791 A1 DE 3478573 D1 DK 412084 A EP 0136745 A2 ES 8505338 A1 GR 80221 A1 JP 60120847 A NZ 209365 A PH 23038 A ZA 8406767 A	15-06-1989 12-05-1988 07-03-1985 18-04-1989 13-07-1989 02-03-1985 10-04-1985 01-09-1985 14-12-1984 28-06-1985 27-07-1989 10-03-1989 24-04-1985
EP 0298314	A	11-01-1989	DE 3722155 A1 EP 0298314 A2 JP 1029351 A	12-01-1989 11-01-1989 31-01-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Patentanzeichen
PCT/EP 03/03251

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C275/54 C07D295/12 A61K31/17 A61P7/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Batr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2002 096864 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Seite 55; Beispiel 94A	1-4
X	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Seite 1, Zeile 17 -Seite 3, Zeile 5; Tabelle 1	1-14
A	EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3. September 1986 (1986-09-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 11; Beispiel 5; Tabelle A	1-14 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *R* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendeadatum des Internationalen Recherchenberichts	
24. Juli 2003	31/07/2003	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Zellner, A	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International
PCT/EP 03/03251

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 02 081463 A (SANWA KAGUKU KENKYUSHO CO LTD ;TELIK INC (US)) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) Seite 8 -Seite 10	1-18
A	EP 0 136 745 A (DUPHAR INT RES) 10. April 1985 (1985-04-10) das ganze Dokument	1-18
A	EP 0 298 314 A (BASF AG) 11. Januar 1989 (1989-01-11) Zusammenfassung	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur gleichen Patentfamilie gehören

Internationale Anmeldenummern
PCT/EP 03/03251

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2002096864	A		KEINE		
WO 0194300	A	13-12-2001	DE AU BR CA CZ WO EP NO US	10116768 A1 6231801 A 0111457 A 2411082 A1 20024003 A3 0194300 A1 1294682 A1 20025879 A 2002151586 A1	10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 12-03-2003 13-12-2001 26-03-2003 29-01-2003 17-10-2002
EP 0193249	A	03-09-1986	AU AU DK EP ES GR IE JP PH ZA	601145 B2 5410886 A 88186 A 0193249 A2 8801896 A1 860542 A1 860511 L 61218569 A 23163 A 8601446 A	06-09-1990 04-09-1986 02-09-1986 03-09-1986 16-05-1988 25-06-1986 01-09-1986 29-09-1986 19-05-1989 29-10-1986
WO 02081463	A	17-10-2002	WO US	02081463 A1 2003092728 A1	17-10-2002 15-05-2003
EP 0136745	A	10-04-1985	AT AU AU CA DE DK EP ES GR JP NZ PH ZA	43788 T 572549 B2 3250484 A 1252791 A1 3478573 D1 412084 A 0136745 A2 8505338 A1 80221 A1 60120847 A 209365 A 23038 A 8406767 A	15-06-1989 12-05-1988 07-03-1985 18-04-1989 13-07-1989 02-03-1985 10-04-1985 01-09-1985 14-12-1984 28-06-1985 27-07-1989 10-03-1989 24-04-1985
EP 0298314	A	11-01-1989	DE EP JP	3722155 A1 0298314 A2 1029351 A	12-01-1989 11-01-1989 31-01-1989